

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 257/02, A61K 49/00, 31/555, A61P 39/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/56723 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. September 2000 (28.09.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02285			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, SD, SG, SI, SK, SL, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 15. März 2000 (15.03.00)			
(30) Prioritätsdaten: 199 14 101.0 22. März 1999 (22.03.99) DE			
<p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich; Gosslerstrasse 28 a, D-14195 Berlin (DE). SÜLZLE, Detlev; Scheinerweg 4, D-10589 Berlin (DE). SCHLECKER, Wolfgang; Mondstrasse 5, D-84032 Altdorf (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). WEINMANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin (DE). FRENZEL, Thomas; Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd; Metzer Strasse 4, D-16548 Glienicker (DE). EBERT, Wolfgang; Ernst-Thälmann-Platz 2, D-15831 Mahlow (DE).</p>			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<p>(54) Title: PERFLUOROALKYLAMIDE, THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF IN DIAGNOSTICS</p> <p>(54) Bezeichnung: PERFLUORALKYLAMIDE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN DER DIAGNOSTIK</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to macrocyclic perfluoroalkylamides, the production thereof and the use thereof in diagnostics.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft makrocyclische Perfluoralkylamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung in der Diagnostik.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Perfluoralkylamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung in der Diagnostik

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt makrocyclische Perfluoralkylamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung in der Diagnostik.

In der kernmagnetischen Resonanz kommt nach dem Element Wasserstoff dem Element Fluor die größte Bedeutung zu.

10

1) Fluor hat eine hohe Empfindlichkeit von 83 % der des Wasserstoffs.

2) Fluor hat nur ein NMR-aktives Isotop.

15 3) Fluor hat eine dem Wasserstoff ähnliche Resonanzfrequenz - Fluor und Wasserstoff können mit der gleichen Anlage gemessen werden.

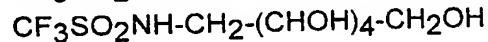
4) Fluor ist biologisch inert.

20 5) Fluor kommt in biologischem Material (Ausnahme: Zähne) nicht vor und kann deshalb als Sonde oder Kontrastmittel vor einem störsignalfreiem Untergrund eingesetzt werden.

25 Diese Eigenschaften führten dazu, daß Fluor einen breiten Raum in der diagnostischen Patentliteratur mit der magnetischen Kernresonanz als Grundlage einnimmt: Fluor-19-imaging, Funktionsdiagnose, Spektroskopie.

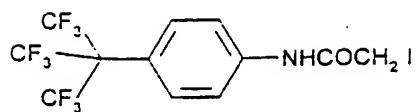
So werden in dem US Patent 4,639,364 (Mallinckrodt) Trifluormethansulfonamide als Kontrastmittel für das Fluor-19-imaging vorgeschlagen:

30

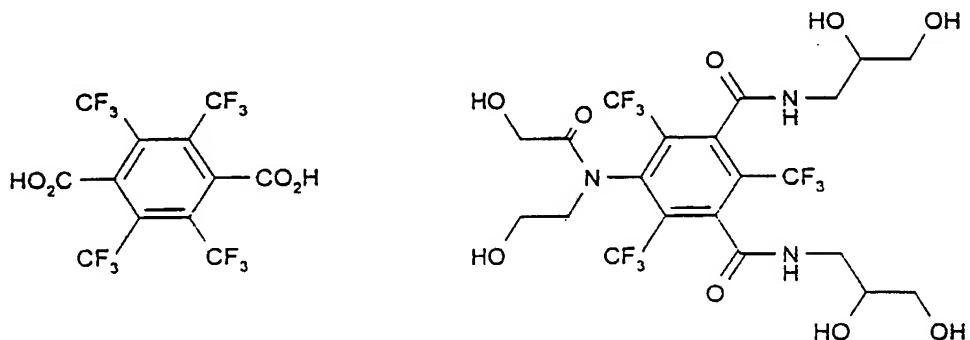


35

Ebenfalls mit dem Fluor-19-imaging beschäftigt sich das deutsche Patent DE 4203254 (Max-Planck-Gesellschaft), in dem ein Anilinderivat vorgeschlagen wird:



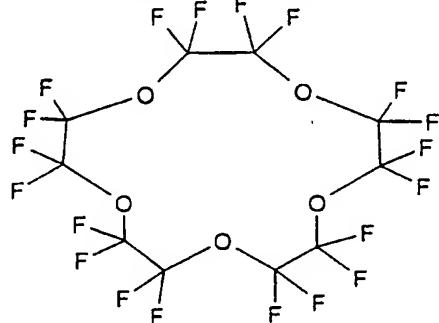
Das Fluor-19-imaging ist Gegenstand der Anmeldung WO 93/07907
 (Mallinckrodt), in der ebenfalls Phenyllderivate als Kontrastmittel beansprucht
 werden:



Für das Fluor-19-imaging werden auch erheblich einfacher gebaute Verbindungen beansprucht. So wird im Patent US 4,586,511 (Children's Hospital Medical Center) das Perfluoroctylbromid

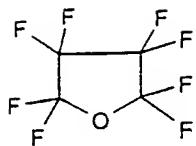


genannt,
 im Europäischen Patent EP 307863 (Air Products) der Perfluor-15-krone-5-ether



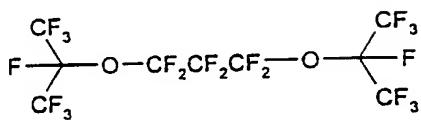
und im amerikanischen Patent US 4,558,279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) Perfluorkohlenstoffverbindungen wie Perfluorcyclonanonan oder -octan, perfluorierte Ether wie das Tetrahydrofuran

3



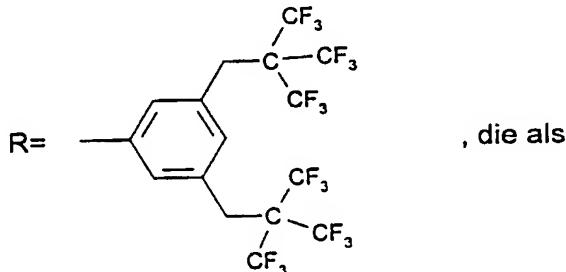
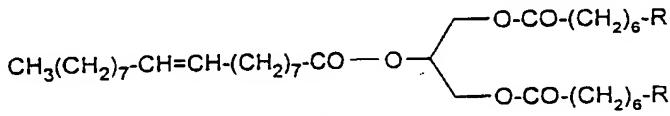
oder Diether wie der Perfluor-propylenglycol-diether

5



Ebenfalls für das Fluor-19-imaging dienen die in der Anmeldung WO 94/22368 (Molecular Biosystems) genannten Verbindungen z. B.

10



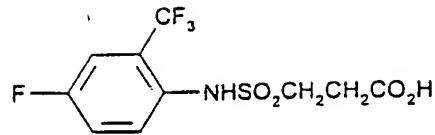
fluorhaltigen Rest die Perfluor-1H, 1H-neopentylgruppe besitzen.

Einen weiteren Strukturtyp mit erweiterter diagnostischer Nutzung zeigt das amerikanische Patent US 5,362,478 (VIVORX) auf, in dem die Kombination Fluorkohlenstoff / polymere Hülle für imaging-Zwecke beansprucht wird. Ge nannt werden Perfluoronan und Humanserumalbumin. Diese Kombination er weist sich darüberhinaus als geeignet, das Fluoratom als Sonde für lokale Temperaturmessung und zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes einzusetzen.

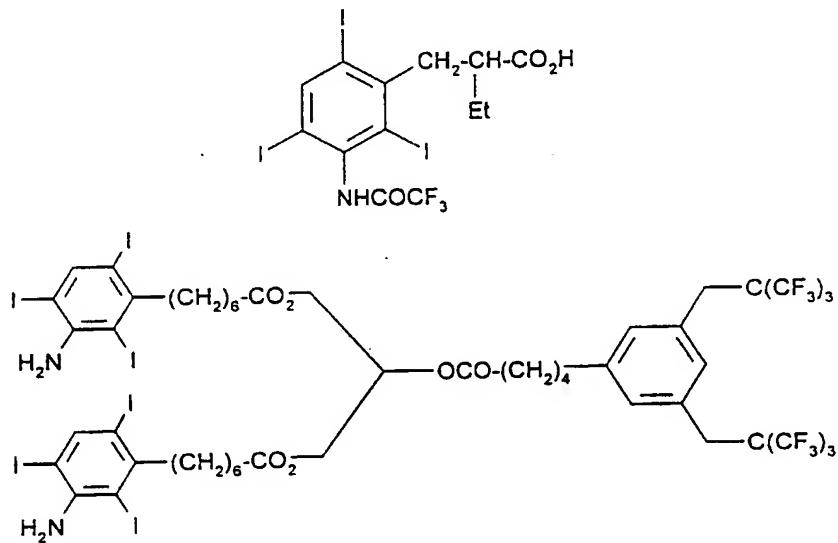
20

Perfluorkohlenstoffe werden auch im US Patent 4,586,511 zur Sauerstoffbestimmung beansprucht.

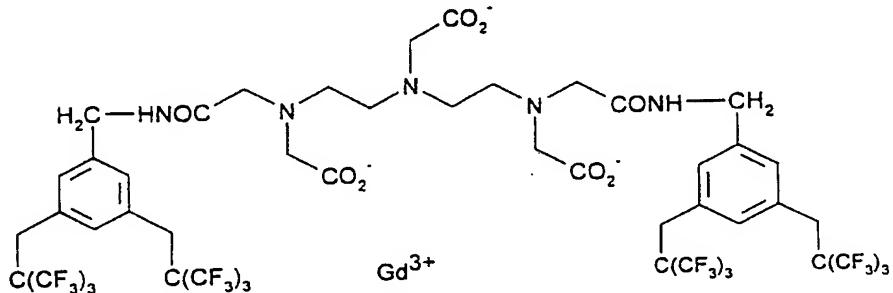
In der deutschen Patentschrift DE 4008179 (Schering) werden fluorhaltige Benzolsulfonamide als pH-Sonden beansprucht.



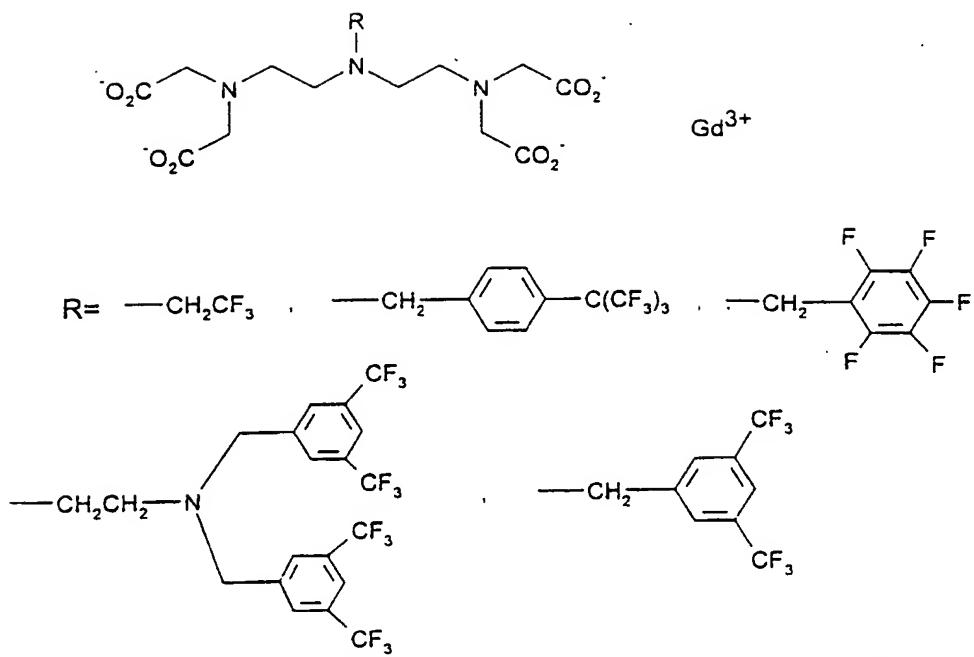
Für die NMR-Diagnostik werden auch Verbindungen, die Jod- und Fluoratome enthalten, als kontrastverstärkende Mittel beansprucht, so in WO 94/05335 und 5 WO 94/22368 (beide Molecular Biosystems):



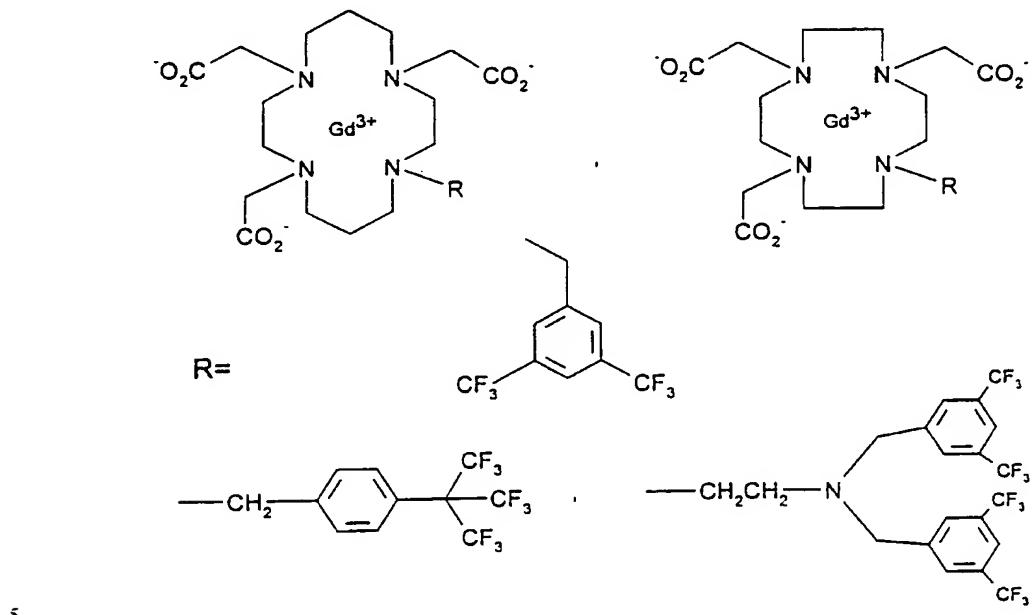
10 Auch die Kombination Fluor-paramagnetisches Metallion wird für das Fluor-19-imaging beansprucht, und zwar für offenkettige Komplexe in WO 94/22368 (Molecular Biosystems) mit z.B.:



und in EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) mit z.B.:

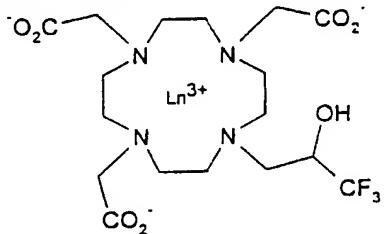


aber auch für cyclische Verbindungen, wie sie in EP 628 316 (TERUMO
Kabushiki Kaisha)



genannt werden.

Die Kombination Fluoratom-Seitenes Erdmetall wird auch für die NMR-spektroskopischen Temperaturmessungen in DE 4317588 (Schering) beansprucht:



Ln: Seltene Erde: La, Pr, Dy, Eu

- 5 Während bei Verbindungen, die die Elemente Fluor und Jod enthalten, keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Kernen stattfinden, findet in Verbindungen, die Fluor und paramagnetische Zentren (Radikale, Metallionen) enthalten, eine intensive Wechselwirkung statt, die sich in einer Verkürzung der Relaxationszeit des Fluorkernes äußern. Die Größe dieses Effekts hängt von
- 10 der Anzahl der ungepaarten Elektronen des Metallions ($\text{Gd}^{3+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Cu}^{2+}$) und von der Entfernung zwischen dem paramagnetischen Ion und dem ^{19}F -Atom ab.

- 15 Je mehr ungepaarte Elektronen des Metallions vorhanden sind und je näher diese an das Fluor gebracht werden, desto größer ist die Verkürzung der Relaxationszeit des Fluorkernes.

- 20 Die Verkürzung der Relaxationszeit als Funktion des Abstandes vom paramagnetischen Ion macht sich bei allen Kernen mit ungerader Spinzahl bemerkbar, so auch beim Proton, und Gadoliniumverbindungen finden deshalb breite Anwendung als Kontrastmittel in der Kernspintomographie (Magnevist®, Prohance®, Omniscan®, Dotarem®).

- 25 Beim ^1H -MR-imaging (^1H -MRI) wird jedoch die Relaxationszeit T^1 oder T^2 der Protonen, das heißt vor allem der Protonen des Wassers, und nicht die Relaxationszeit der Fluorkerne gemessen und für die Bildgebung verwendet. Das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit ist die Relaxivity [$\text{L}/\text{mmol}\cdot\text{s}$]. Zur Verkürzung der Relaxationszeiten werden mit Erfolg Komplexe paramagnetischer Ionen eingesetzt. In der folgenden Tabelle ist die Relaxivity einiger Handelspräparate angegeben:

	T ¹ -relaxivity in Wasser [L/mmol·s, 39°C, 0.47 T]	T ¹ -relaxivity in Plasma [L/mmol·s, 39°C, 0.47 T]
MAGNEVIST®	3,8	4,8
DOTAREM®	3,5	4,3
OMNISCAN®	3,8	4,4
PRO HANCE®	3,7	4,9

In diesen Verbindungen finden nur Wechselwirkungen zwischen Protonen und dem Gadoliniumion statt. Für diese Kontrastmittel in Wassers wird also eine Relaxivity von ca. 4 [L/mmol·s] beobachtet.

Es werden also erfolgreich für das MR-imaging sowohl Fluor-Verbindungen für Fluor-19-imaging, bei dem die verkürzte Relaxationszeit des Fluor-Kernes ausgenutzt wird, als auch nicht Fluor-haltige Verbindungen, bei denen die Relaxationszeit der Protonen des Wassers gemessen wird, verwendet.

Bei der Einführung eines perfluorkohlenstoffhaltigen Restes in ein paramagnetisches Kontrastmittel, das heißt bei der Kombination von Eigenschaften, die bisher nur für Fluor-imaging-Verbindungen als geeignet bekannt waren, mit Verbindungen, die für Protonen-imaging verwendet wurden, steigt überraschenderweise auch die Relaxivity betreffend die Protonen des Wassers rapide an. Sie erreicht nun Werte von 10-50 [L/mmol·s] im Vergleich zu Werten zwischen 3,5 und 3,8 [L/mmol·s] wie sie für einige Handelsprodukte in obiger Tabelle bereits aufgeführt wurden.

Aus DE 196 03 033.1 sind perfluoralkylhaltige Metallkomplexe bekannt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich jedoch durch bessere Eigenschaften aus, wie zum Beispiel höhere Lymphknotenanreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen, bessere Ausscheidung, größere Verträglichkeit (was besonders für die i.v. Lymphographie interessant ist), und sehr gute lokale Verträglichkeit bei der interstitiellen Gabe. Das eröffnet die Möglichkeit, die Verbindungen in höheren Dosen zu geben.

Die MRI-Kontrastmittel werden hauptsächlich für die Darstellung von malignen Tumoren verwendet.

Maligne Tumoren metastasieren gehäuft in regionale Lymphknoten, wobei auch mehrere Lymphknotenstationen beteiligt sein können. So werden Lymphknotenmetastasen in etwa 50 - 69% aller Patienten mit malignen Tumoren gefunden (Elke, Lymphographie, in: Frommhold, Stender, Thurn (eds.), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, Band IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7th ed., 434-496, 1984). Die Diagnose eines metastatischen Befalls von Lymphknoten ist im Hinblick auf die Therapie und Prognose maligner Erkrankungen von großer Bedeutung. Mit den modernen bildgebenden Methoden (CT, US und MRI) werden lymphogene Absiedlungen von malignen Tumoren nur unzureichend erkannt, da zumeist nur die Größe des Lymphknotens als Diagnosekriterium herangezogen werden kann. Damit sind kleine Metastasen in nicht-vergrößerten Lymphknoten (< 2 cm) nicht von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol.diagn. 33:158, 1992).

Wünschenswert wäre es, daß bei Einsatz von spezifischen Kontrastmitteln Lymphknoten mit metastatischem Befall und hyperplastische Lymphknoten unterschieden werden können.

Bekannt ist die direkte Röntgen-Lymphographie (Injektion einer ölichen Kontrastmittelsuspension in ein präpariertes Lymphgefäß) als eine nur noch selten benutzte invasive Methode, die nur wenige Lymphabflußstationen darstellen kann.

Experimentell werden in Tierexperimenten auch Fluoreszenz-markierte Dextrans verwendet, um nach deren interstitieller Applikation den Lymphabfluß beobachten zu können. Allen gebräuchlichen Markern für die Darstellung von Lymphwegen und Lymphknoten nach interstitieller/intrakutaner Applikation ist also gemein, daß es sich um Substanzen mit partikulärem Charakter ("particulates", z.B. Emulsionen und Nanokristallsuspensionen) oder große Polymere handelt (s.a. WO 90/14846). Die bisher beschriebenen Zubereitungen erwiesen sich jedoch aufgrund ihrer mangelnden lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie ihrer geringen Lymphgängigkeit, die eine unzureichende diagnostischen Effizienz bedingt, als noch nicht optimal für die indirekte Lymphographie geeignet.

Da die Darstellung von Lymphknoten von zentraler Bedeutung für die frühe Erkennung des metastatischen Befalls bei Krebspatienten ist, besteht ein großer Bedarf an lymphspezifischen Kontrastmittelzubereitungen zur Diagnose entsprechender Veränderungen des Lymphsystems.

- 5 Möglichst hohe Kontrastmittelbeladung und hohe Stabilität sind ebenso wünschenswert wie diagnostisch relevante, möglichst gleichmäßige Lymphanreicherung über mehrere Lymphstationen hinweg. Die Belastung des Gesamtorganismus sollte durch rasche und vollständige Ausscheidung des Kontrastmittels gering gehalten werden. Ein rascher Wirkungseintritt möglichst bereits innerhalb 10 weniger Stunden nach Kontrastmittelapplikation ist für die radiologische Praxis von Bedeutung. Eine gute Verträglichkeit ist notwendig.

Die Aufgabe der Erfindung wird durch die makrocyclischen Perfluoralkyl-Verbindungen der allgemeinen Formel I

15

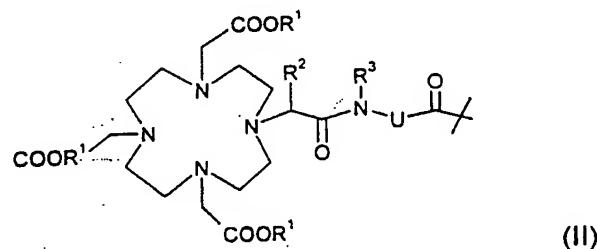


worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel

20

II



bedeutet,

25 wobei

R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83,

R² und R³ für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₇-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH₂OH oder -CH₂-OCH₃, und

30 U für den Rest L, wobei L und U unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können, steht,

- A ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 -OR⁴-Gruppen, mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C₁-C₇-Alkylrestes, oder -L-R^F bedeutet,
- 5 L eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NH-CO-Gruppen, 1-5 -CO-NH- Gruppen, durch eine gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome, 10 1-2 -N(B¹)-SO₂- Gruppen, und/oder 1-2 -SO₂-N(B¹)- Gruppen mit B¹ in der Bedeutung von A, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest R^F,
- 15 bedeutet und
- R^F einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel C_nF_{2n}X,
wobei 4 ≤ n ≤ 20 ist und
X für ein endständiges Fluoratom, Chloratom, Iodatom
oder ein Wasserstoffatom steht,
- 20 bedeutet,
und gegebenenfalls vorhandene Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,
amid.
gelöst.
- 25 Die neuen erfindungsgemäßen perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1 umfassen sowohl Komplexbildner als auch Metallkomplexe. Verbindungen der allgemeinen Formel I in denen das im Makrocyclus K gebundene Metallionenäquivalent fehlt, werden als Komplex-
- 30 bildner bezeichnet und Verbindungen mit einem im Makrocyclus K gebundenen Metallionenäquivalent werden als Metallkomplexe bezeichnet.
- Als Metallionenäquivalent kommen je nach angestrebter Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen die folgenden Metalle in Frage:

1. Bei Anwendung in der NMR- und Röntgen-Diagnostik: Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 und 57 - 83;
2. Bei Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie: Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37 - 39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77.

Bevorzugt werden die Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 und 57 - 83.

10 Besonders bevorzugt wird Gadolinium.

Die Alkylgruppen R^2 , R^3 , R^4 können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 15 n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl genannt.

Bevorzugt werden für R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoff und C₁-C₄-Alkylgruppen, besonders bevorzugt Wasserstoff und die Methylgruppe.

20 Die Benzylgruppe und die Phenylgruppe R^2 , A und B¹ können im Phenylring substituiert sein. Als Substituent kommt die COOH-Gruppe in Frage.

25 Enthält die Verbindung der Formel I gleichzeitig die Reste L und U, so können L und U voneinander verschieden sein.

Die C₁-C₃₀-Alkylengruppen U können geradkettig oder verzweigt sein. Beispieldhaft seien Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, n-Pentylen, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen, 1,2-Dimethylpropylen, 30 genannt.

Für U in der Bedeutung Alkylen werden C₁-C₁₀ Alkylengruppen bevorzugt, besonders bevorzugt sind C₁-C₄ Alkylengruppen.

35 Die C₁-C₃₀-Alkylgruppen A können geradkettig oder verzweigt sein. Beispieldhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, 30 genannt.

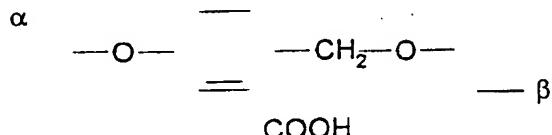
Die C₁-C₃₀-Alkylgruppen A können durch 1-15 Sauerstoffatome unterbrochen, und/oder mit 1-10 Hydroxy-, 1-5 Alkoxy- oder 1-2 COOH-Gruppen substituiert sein wie z.B.

- C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃,
- 5 C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_t-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_t-C₂H₄-OCH₃ mit t = 0 bis 13
C₂H₄OH, C₃H₆OH, C₄H₈OH, C₅H₁₀OH, C₆H₁₂OH, C₇H₁₄OH, sowie ihre verzweigten Isomeren,
- 10 CH(OH)CH₂OH,
CH(OH)CH(OH)CH₂OH, CH₂[CH(OH)]_uCH₂OH, mit u = 1-10
CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH,
- 15 C₂H₄CH(OH)CH₂OH,
(CH₂)_sCOOH mit s = 1 bis 15,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_t-CH₂COOH mit t = 0 bis 13,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-C_nF_{2n}X mit t = 0 bis 13, n = 4 bis 20 und X = ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom.

- Bevorzugte Bedeutungen für A sind Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl,
C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OCH₃ mit x = 0 bis 5,
20 C₂H₄OH, C₃H₆OH,
CH₂[CH(OH)]_yCH₂OH, mit y = 1-6
CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH,
(CH₂)_wCOOH mit w = 1 bis 10,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-CH₂COOH mit x = 0 bis 5,
25 C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-C_pF_{2p}X mit x = 0 bis 5, p = 4 bis 15 und X = ein Fluor-atom.

- Enthält die Verbindung der allgemeinen Formel I zwei Reste L-R^F, so können diese Reste verschieden voneinander sein.
- 30 Für die Reste L seien beispielhaft genannt, wobei α für die Bindung an das Stickstoffatom und β für die Bindung an den Rest R^F steht:
α-(CH₂)_k-β mit k = 1 - 15
α-CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂-)_r-β mit r = 1 - 6
35 α-CH₂-(O-CH₂-CH₂-)_r-β mit r = 1 - 6
α-CH₂-NH-CO-β
α-CH₂-CH₂-NH-SO₂-β
α-CH₂-NH-CO-CH₂-N(CH₂COOH)-SO₂-β

- $\alpha\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(C}_{10}\text{H}_{21}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(C}_6\text{H}_{13}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
5 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH)SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NHCO-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
10 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_r\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ mit $r = 1\text{-}6$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ wobei die Phenylengruppe 1,4 oder 1,3 verknüpft ist
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(CH}_2\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{F}_{13}\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
15 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CON-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)SO}_2\text{C}_8\text{F}_{17}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH(OC}_{10}\text{H}_{21}\text{)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-(CH}_2\text{NHCO)}_4\text{-CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-(CH}_2\text{NHCO)}_3\text{-CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
20 $\alpha\text{-CH}_2\text{-OCH}_2\text{C(CH}_2\text{OH)}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$



- 25 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NHCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-SO}_2\text{-}\beta$

 30 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N}(\text{C}_{10}\text{H}_{21})\text{-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-(CH}_2)_10\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N}(\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N}(\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH})\text{SO}_2\text{-}\beta$

- α -NH-CO-CH₂- β
- α -CH₂-O-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β
- α -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β
- α -N(C₂H₅)-SO₂- β
- 5 α -N(C₆H₅)-SO₂- β
- α -N(C₁₀H₂₁)-SO₂- β
- α -N(C₆H₁₃)-SO₂- β
- α -N(C₂H₄OH)-SO₂- β
- α -N(CH₂COOH)-SO₂- β
- 10 α -N(CH₂C₆H₅)-SO₂- β
- α -N-[CH(CH₂OH)₂]-SO₂- β
- α -N-[CH(CH₂OH)CH(OH)(CH₂OH)]-SO₂- β

Bevorzugt werden:

- 15 α -CH₂-O-CH₂CH₂- β
- α -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂-)_y- β mit y = 1 - 6
- α -CH₂-(O-CH₂-CH₂-)_y- β mit y = 1 - 6
- α -CH₂-CH₂-NH-SO₂- β Bsp. 10
- α -CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂- β
- 20 α -CH₂-CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂- β
- α -CH₂-(CH₂-CH₂-O)_y-(CH₂)₃NHCO-CH₂-O-CH₂CH₂- β mit y = 1-6
- α -CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂- β
- α -CH₂CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂- β
- α -CH₂-O-CH₂-CH(OC₁₀H₂₁)-CH₂-O-CH₂CH₂- β
- 25 α -CH₂-O-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β
- α -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Reste L der in den Beispielen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung genannten Verbindungen.

- 30 Für U gelten die oben aufgeführten Reste für L und die bevorzugt und besonders bevorzugt gekennzeichneten Reste, sowie die für die Bedeutung Alkylen oben aufgeführten und gegebenenfalls bevorzugten und besonders bevorzugten Reste, mit der Maßgabe, daß kein α -ständiges Stickstoffatom und keine endständige (β -ständige) SO₂- oder CO-Gruppe vorhanden sein darf.
- 35

Bevorzugte Reste B' sind Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylreste, die gegebenenfalls durch 1-5 Sauerstoffatome unterbrochen, und/oder

gegebenenfalls substituiert sind mit 1-5 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5-OR⁴-Gruppen, mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C₁-C₃-Alkylrestes.

5

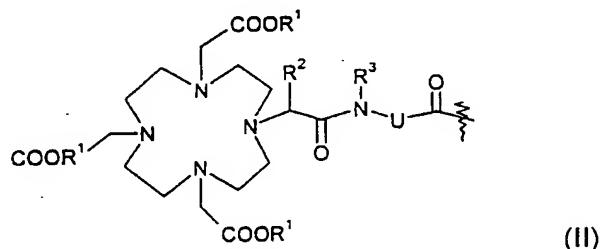
Bevorzugte Reste R^f sind geradkettige oder verzweigte perfluorierte Alkylreste der Formel C_pF_{2p}X, wobei 4 kleiner gleich p und p kleiner gleich 15 ist und X für ein endständiges Fluoratom steht.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel
I



15 mit

K in der Bedeutung eines Komplexbildners oder eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel II

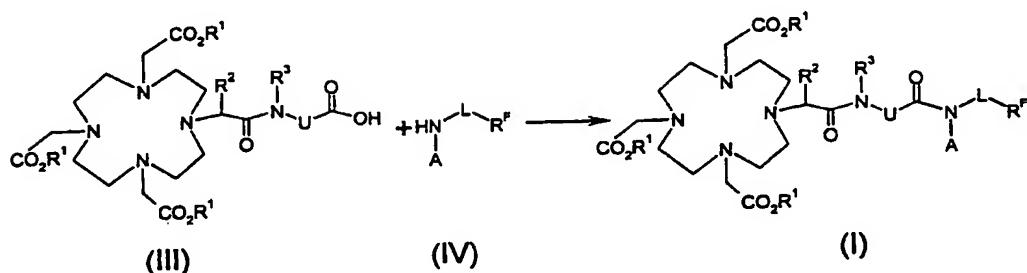


20

kann nach folgenden Verfahren erfolgen:

Verfahren A.

Die Carbonsäure der Formel III enthält bereits das Metallionenäquivalent R¹.



5

Die gegebenenfalls in situ aktivierte Carbonsäure III mit R¹ in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents wird mit einem Amin IV in einer Kupplungsreaktion zu einem Amid I umgesetzt.

Dieses Verfahren zur Herstellung von Metallkomplexcarbonsäureamiden ist aus
10 DE 196 52 386 bekannt.

15

Das in die Kupplungsreaktion eingesetzte Gemisch aus Metallkomplexcarbonsäure III, die gegebenenfalls vorhandene Carboxy- und/oder Hydroxygruppen in geschützter Form enthält, und mindestens einem lösungsvermittelndem Stoff in einer Menge bis zu 5, vorzugsweise 0,5-2 Moläquivalenten bezogen auf die
Metallkomplexcarbonsäure kann sowohl in einer vorgeschalteten Reaktionsstufe hergestellt und (z.B. durch Eindampfen, Gefriertrocknung oder Sprühtrocknung einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Lösung der Bestandteile oder durch Fällung mit einem organischen Lösungsmittel aus einer derartigen Lösung) isoliert werden und anschließend in DMSO mit wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff umgesetzt werden als auch in situ gegebenenfalls durch Zusatz von lösungsvermittelndem/n Stoff(en) zur DMSO-Suspension von Metallkomplexcarbonsäure, wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff gebildet werden.
25

Die nach einem dieser Verfahren hergestellte Reaktionslösung wird zur Vorbehandlung (Säureaktivierung) 1 bis 24, vorzugsweise 3 bis 12 Stunden bei Temperaturen von 0 bis 50° C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gehalten.

Anschließend wird ein Amin der allgemeinen Formel IV



- worin die Reste R^3 , L, R^F und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
- 5 ohne Lösungsmittel oder gelöst, zum Beispiel in Dimethylsulfoxid, Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder deren Gemischen, Formamid, Dimethylformamid, Wasser oder Mischungen der aufgeführten Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylsulfoxid, in Wasser oder in mit Wasser gemischten Lösungsmitteln, zugesetzt. Zur Amidkupplung wird die so erhaltene Reaktions-
 - 10 lösung bei Temperaturen von 0 bis 70° C, vorzugsweise 30 bis 60° C, 1 bis 48, vorzugsweise 8 bis 24 Stunden gehalten.

In einigen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, das Amin in Form seiner Salze, z.B. als Hydrobromid oder Hydrochlorid in die Reaktion einzusetzen. Zur 15 Freisetzung des Amins wird eine Base wie z.B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Tripropylamin, Tributylamin, Lithiumhydroxid, Lithiumcarbonat, Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat zugesetzt.

Die gegebenenfalls noch vorhandenen Schutzgruppen werden anschließend 20 abgespalten.

Die Isolierung des Reaktionsprodukts erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden, vorzugsweise durch Ausfällung mit organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Aceton, 2-Butanon, Diethylether, Essigester, Methyl-t-butylether, Isopropanol oder deren Mischungen. Die weitere Reinigung kann beispielsweise durch Chromatographie, Kristallisation oder Ultrafiltration erfolgen.

Als lösungsvermittelnde Stoffe sind Alkali-, Erdalkali-, Trialkylammonium-, 30 Tetraalkylammoniumsalze, Harnstoffe, N-Hydroxyimide, Hydroxyaryltriazole, substituierte Phenole und Salze von heterocyclischen Aminen geeignet. Beispielhaft genannt seien: Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Natriumbromid, Natriumjodid, Lithiummethansulfonat, Natriummethansulfonat, Lithium-p-toluolsulfonat, Natrium-p-toluolsulfonat, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Natriumchlorid, Magnesiumbromid, Magnesiumchlorid, Magnesiumjodid, Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat, Tetramethylammonium-p-toluolsulfonat, Pyridinium-p-

toluolsulfonat, Triethylammonium-p-toluolsulfonat, 2-Morpholinoethylsulfonsäure, 4-Nitrophenol, 3,5-Dinitrophenol, 2,4-Dichlorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, Harnstoff, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Formamid sowie cyclische Harnstoffe, wobei die fünf erstgenannten bevorzugt sind.

Als wasserabspaltende Reagenzien dienen alle dem Fachmann bekannten Mittel. Beispielhaft genannt seien Carbodiimide und Onium-Reagenzien wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydroxychlorid (EDC), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), vorzugsweise DCCI.

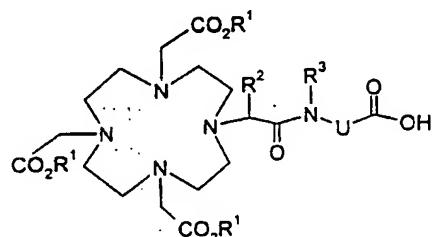
In der Literatur sind zum Beispiel folgende geeignete Verfahren beschrieben:

- 15 ◆ Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (und J.Chem. Research (S) 1996, 302).
- 20 ◆ Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- ◆ E. Wünsch et al., B. 100: 173 (1967).
- 25 ◆ Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ◆ Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1986), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).
- 30 ◆ Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- ◆ Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- 35 ◆ Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Als gegebenenfalls zu verwendende Kupplungs-Hilfsstoffe sind alle dem Fachmann bekannten geeignet (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). Beispielhaft genannt seien 4-Nitrophenol, N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, 1-Hydroxy-7-aza-5-benzotriazol, 3,5-Dinitrophenol und Pentafluorphenol. Bevorzugt sind 4-Nitrophenol und N-Hydroxysuccinimid, besonders bevorzugt ist dabei das erstgenannte Reagenz.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50° C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure. [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991], im Falle von Benzylethern mit Wasserstoff/Palladium/Kohle.

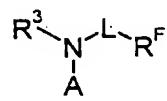
Die Herstellung des Ausgangsmaterials, der Verbindungen der Formel III,



(III),

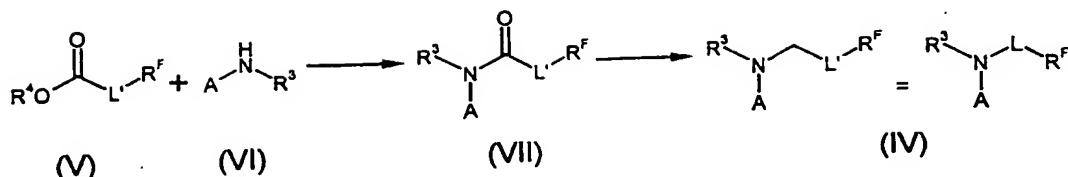
20 ist aus DE 196 52 386 bekannt.

Die Amine der allgemeinen Formel IV



(IV)

25 sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder können nach folgendem Verfahren erhalten werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel V durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel VI und anschließender Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel VII:



in denen

5 R^4 , A, L und R^3 die oben genannte Bedeutung haben, und L' die Bedeutung der
Gruppe L hat, bei der die α - CH_2 -Gruppe noch fehlt, und
10 R^4 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht.

Nach den bereits oben für die Aktivierung der Carbonsäure III offenbarten in der
10 Literatur beschriebenen Verfahren wird die Säure V vor der Umsetzung mit dem
Literatur beschriebenen Verfahren wird die Säure V vor der Umsetzung mit dem
Amin VI aktiviert. Für R^4 in der Bedeutung einer Methylgruppe wird eine
Aminolyse durchführt.

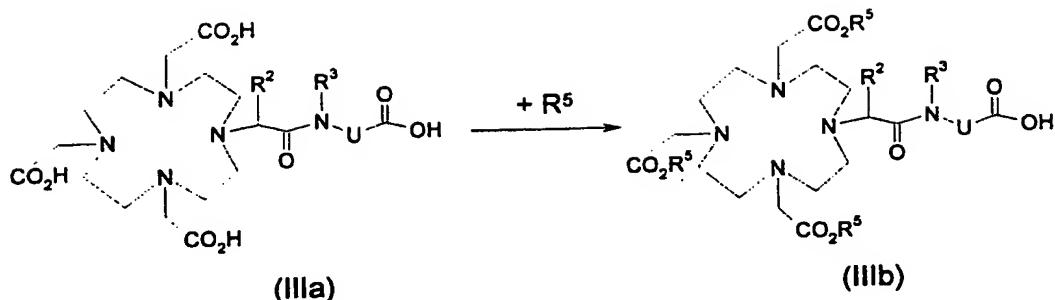
15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel V sind Kaufware (Fluorochem,
ABCR) oder werden, wie in DE 196 03 033 offenbart, hergestellt.

Die Verbindungen der Formel VI sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder kön-
nen wie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoff-
verbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, S. 680; J.E. Rickman and
20 T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96:2268, 1974, 96:2268; F. Chavez and A.D.
Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54:2990 beschrieben, hergestellt werden:

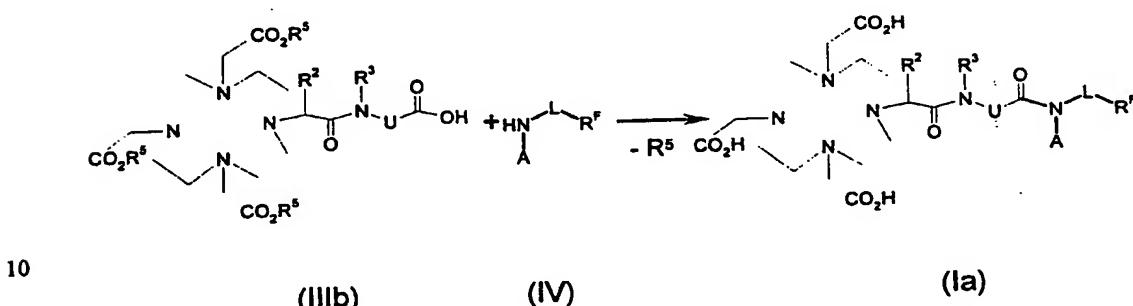
25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden in an sich bekannter
Weise [Helv. Chim. Acta, 77: 23 (1994)] durch Reduktion der Verbindungen der
allgemeinen Formel VII zum Beispiel mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid
und Abspaltung der Schutzgruppen gewonnen.

Verfahren B.

30 Als Ausgangsmaterial dient die Carbonsäure der Formel IIIa mit R^1 in der Be-
deutung von Wasserstoff – sie enthält noch kein Metallionenäquivalent R^1 . Die
Carboxylgruppen werden nach den dem Fachmann bekannten Verfahren ge-
schützt und eine Verbindung der Formel IIIb erhalten, wobei R^5 für eine belie-
bige Schutzgruppe steht.



5 Als Carboxylschutzgruppe kommen z.B. geradkettige oder verzweigte C1-C6-Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis(p-Nitrophenyl)-methylgruppe sowie Trialkylsilylgruppen in Frage. Bevorzugt ist die t-Butylgruppe.



15 Die Umsetzung der geschützten Carbonsäure IIb mit dem Amin der Formel IV und die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt wie unter Verfahren A beschrieben und in einem Folgeschritt wird die erhaltene Carbonsäure Ia noch mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der gewünschten Ordnungszahl umgesetzt wie es z.B. in DE 195 25 924 offenbart ist.

Enthält der aus Verfahren A oder B erhaltene Metallkomplex noch freie COOH-Gruppen, so können diese Gruppen auch als Salze physiologisch verträglicher anorganischer oder organischer Basen vorliegen.

20 anorganischer oder organischer Basen.
Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Carboxygruppen erfolgt dann mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und

tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morphin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

5

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten.

10 Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

10

15

20

Mit den erfindungsgemäßen Verbindungen werden höhere Blutkonzentrationen erreicht als mit extrazellulären Kontrastmitteln. Sie verteilen sich nach i.v. Applikation nur im Intravasalraum und haben damit einen entschiedenen Vorteil gegenüber den extrazellulären Kontrastmitteln.

25

Eine bessere Elimination aus dem Blut über die Nieren gewährleistet eine geringe Belastung des Gesamtorganismus.

30

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine bessere Verträglichkeit, höhere Lymphknotenanreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen (was besonders für die i.v. Lymphographie wichtig ist). Sie sind damit besonders gut geeignet für die Anwendung in der MRT-Lymphographie.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind für die NMR- und Röntgen-Diagnostik und für die Radiodiagnostik und Radiotherapie geeignet.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Kontrastmittels für die Anwendung

in der NMR- und Röntgen-Diagnostik, für die Radiodiagnostik und die Radiotherapie.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Mittel, die mindestens
5 eine physiologisch verträgliche Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten,
gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an
sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindun-
10 gen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in
wässrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder
Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise phy-
siologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von
Komplexbildnern oder schwachen Komplexen (wie zum Beispiel Diethyltri-
15 aminpentaessigsäure oder die zu den erfindungsgemäßen Metallkomplexen
korrespondierenden Ca-Komplexe) oder - falls erforderlich - Elektrolyte wie zum
Beispiel Natriumchlorid oder - falls erforderlich - Antioxidantien wie zum Beispiel
Ascorbinsäure.

20 Sind für die enterale bzw. parenterale Verabreichung oder andere Zwecke Sus-
pensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder phy-
siologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der
Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methyl-cellulose, Lactose, Mannit]
und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween® , Myrij®] und/oder Aro-
25 mastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen] ge-
mischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel
ohne Isolierung der Komplexe herzustellen. In jedem Fall muß besondere
30 Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die
erfindungsgemäßen Komplexe praktisch frei sind von nicht komplexierten
toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch
35 Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden.
Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbin-
dungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten
Komplexes.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel 5 Humanserumalbumin (HSA) verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden üblicherweise parenteral, vorzugsweise i.v., appliziert. Sie können auch intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden, je nachdem, ob Körpergefäße oder -gewebe untersucht werden sollen.

10 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise $0,1\mu$ Mol - 1 Mol/l des Komplexes und werden in der Regel in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg dosiert.

15 Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(2-methoxy)-ethylamid

5

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 4,51 g (60 mmol) 2-Methoxyethylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

10

15

Ausbeute: 30,28 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

20

ber.: C 31,10 H 2,44 N 2,42 F 55,76

gef.: C 30,87 H 2,58 N 2,35 F 55,51

25

- b) N-(2-Methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecylamin

30

35

30 g (51,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Boranimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand

an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 20:1).

Ausbeute: 26,93 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 31,87 H 2,85 N 2,48 F 57,14

gef.: C 31,69 H 3,10 N 2,27 F 56,88

10 c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan. Gadoliniumkomplex

15 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 15,14 g (81 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,70 H 3,77 N 7,14 F 27,44 Gd 13,36

30 gef.: C 34,51 H 3,94 N 7,02 F 27,25 Gd 13,18

Beispiel 2

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecansäure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

5 Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortidecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 5,47 g (60 mmol) 2,3-Dihydroxypropylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 10 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol= 15:1) chromatographiert.

15 Ausbeute: 29,70 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
20 gef.:	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

- b) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-

tridecyl)-amin

25 30 g (48,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Boranimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 30 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rück-

stand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1).

Ausbeute: 24.07 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse:

ber.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
gef.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

- 10 c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

15 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,21 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
20 Ausbeute: 16,09 g (85 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,3 %

25 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 34,26 H 3,64 N 7,05 F 27,10 Gd 13,19
gef.: C 34,12 H 3,83 N 6,91 F 26,88 Gd 12,93

Beispiel 3

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

5

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu

10

einer Lösung aus 6,25 g (60 mmol)

15

5-Hydroxy-3-oxa-pentylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 32,20 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

20

Elementaranalyse:

ber.: C 31,54 H 2,65 N 2,30 F 53,01

gef.: C 31,61 H 2,84 N 2,14 F 52,85

25

- b) N-(5-Hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30

30 g (49,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesi-

35

umsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 26,09 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,28	H 3,05	N 2,35	F 54,25
gef.:	C 32,12	H 3,21	N 2,18	F 54,09

10

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

15

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,45 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,10 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 5,7 %

20

25

30

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
gef.:	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

35

Beispiel 4

- 5 a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-
 amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortidecansäure
in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt
12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne einge-
dampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu
10 einer Lösung aus 3,66 g (60 mmol) 2-Aminoethanol und 6,07 g (60 mmol)
 Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden
 bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5
15 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische
 Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
 zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel:
 Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
 Ausbeute: 28,90 g (89 % d. Th.)

20 Elementaranalyse:

ber.:	C 29,75	H 2,14	N 2,48	F 57,14
gef.:	C 29,61	H 2,29	N 2,37	F 57,01

- 25 b) N-(2-Hydroxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortride-
 cyl)-amin

28 g (49,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a werden in 300 ml
Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandomethylsulfid (in Tetra-
30 hydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf
0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Va-
kuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus
300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stun-
den bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den
35 Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit
je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesi-

umsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).

Ausbeute: 25.12 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,50	H 2,56	N 2,54	F 58,59
gef.:	C 30,32	H 2,71	N 2,48	F 58,43

10

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-hydroxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amin-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

15 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,75 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab. löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
20 Ausbeute: 16.81 g (91 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 7,2 %

25

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,08	H 3,64	N 7,23	F 27,77	Gd 13,52
gef.:	C 33,91	H 3,82	N 7,14	F 27,58	Gd 13,41

Beispiel 5

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäureamid

5 Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird bei 10 0°C Ammoniakgas für ca. 2 Stunden in die Lösung geleitet. Man röhrt 4 Stunden bei 0°C nach, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

15 Ausbeute: 27,85 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 27,66 H 1,55 N 2,69 F 61,97

gef.: C 27,49 H 1,72 N 2,54 F 61,81

20

- b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecylamin, Hydrochlorid

25 27 g (51,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol/Diethylether um.

30 Ausbeute: 26,75 g (95 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

35 ber.: C 26,51 H 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52

gef.: C 26,37 H 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl. 6,38

- c) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

5 Zu 26,5 g (48,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 14,8 g (146,2 mmol) Triethylamin, gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft, gibt man bei 0°C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäurechlorid und röhrt 3 Stunden bei 0°C. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 30 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton: 20:1).
10 Ausbeute: 32,03 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

15 Elementaranalyse:

ber.:	C 36,57	H 4,00	N 1,85	F 42,75
gef.:	C 36,46	H 4,12	N 1,76	F 42,53

20

- d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

25 31 g (41,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 25 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).
30 Ausbeute: 27,68 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
gef.:	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

5

- e) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-{N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadolinium-komplex

10

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,77 g (15,88 mmol) der

15

Titelverbindung aus Beispiel 5d zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in

20

einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 18,05 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6,2 %

25

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
gef.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

30

Beispiel 6

35

- a) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(13-amino-4,7,13-trioxa-decyl)-amid]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadolinium-komplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und röhrt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 14,66 g (60 mmol) 1,13-Diamino-4,7,13-trioxadecan und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/50 ml n-Butanol und röhrt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 12,66 g (69 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 3,5 %

15

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,16	H 4,54	N 8,49	F 27,96	Gd 13,61
gef.:	C 30,02	H 4,68	N 8,35	F 27,81	Gd 13,45

20

- b) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-4,7,10,17-tetraoxa-14-aza-17-oxo-C₂₀-C₂₈-hepta-decafluor)-heptacosyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

25

11,3 g (21,64 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure, 0,85 g (20 mmol) Lithiumchlorid und 4,95 g (43 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 25 °C in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 6,19 g (30 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und röhrt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 12,5 g (10,82 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a und 3,29 g (32,47 mmol) Triethylamin zu und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1300 ml Diethylether/100 ml Aceton und röhrt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,01 g (90 % d. Th.)
Wassergehalt: 6,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,86	H 4,30	N 7,34	F 24,17	Gd 11,77
gef.:	C 36,68	H 4,41	N 7,25	F 24,03	Gd 11,55

5

Beispiel 7

10 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H,
2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraaza-
cyclododecan, Gadoliniumkomplex

15 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbo-
amoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g
15 (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid
werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab
und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und röhrt 5 Stun-
den bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum
Filtrat gibt man 8,63 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und
20 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zu und röhrt 12 Stunden bei Raumtempera-
tur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und röhrt
30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel
RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Aceto-
nitril/Wasser).

25 Ausbeute: 13,86 g (78 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
gef.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Beispiel 8

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2,3,4,5,6-penta-hydroxy)-hexylamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 10,87 g (60 mmol) Glucamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 150 ml Dichlormethan/150 ml Dioxan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 8 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 400 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 5:1) chromatographiert.
Ausbeute: 30,71 g (78 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,55	H 2,94	N 2,04	F 47,13
gef.:	C 31,44	H 3,09	N 1,97	F 47,01

- b) N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (43,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 48 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 500 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 500 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 15 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 5 mal mit je 400 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rück-

stand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 3:1).

Ausbeute: 19,69 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5

Elementaranalyse:

ber.: C 32,20 H 3,30 N 2,09 F 48,11
gef.: C 32,05 H 3,43 N 1,97 F 47,93

10

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-2,3,5,6-penthydroxy)-hexyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan. Gadoliniumkomplex

15

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 15,88 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,10 g (79 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 6,3 %

25

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,64 H 3,93 N 6,55 F 25,17 Gd 12,26
gef.: C 34,49 H 4,13 N 6,48 F 25,03 Gd 12,11

Beispiel 9

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-yl)-amid

5

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortidecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 9,67 (60 mmol) 5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-ol und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml Wasser zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 27,62 g (85 % d. Th.)

10

15

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,30	H 3,03	N 2,11	F 48,54
gef.:	C 34,15	H 3,19	N 2,04	F 48,37

20

25

- b) N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortidecyl)-amin

30

35

27 g (40,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 26 ml 10 M Boranimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 20 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 6 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 5 mal mit je 250 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 6:1). Ausbeute: 20,09 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

	ber.: C 31,44	H 2,97	N 2,29	F 52,83
5	gef.: C 31,26	H 3,11	N 2,18	F 52,67

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,71 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 13,40 g (69 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

15 25 Wassergehalt: 9,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,37	H 3,79	N 6,87	F 24,41	Gd 12,86
gef.: C 34,18	H 3,95	N 6,71	F 24,25	Gd 12,70

Beispiel 10

a) Perfluoroctylsulfonsäure-N-[(2-benzyloxycarbonylamino)-ethyl]-amid

5 40 g (173,4 mmol) 1-Benzyloxycarbonylamino-2-aminoethan, Hydrochlorid, 87,1
g (173,4 mmol) Perfluoroctylsulfonfluorid und 35,42 g (350 mmol) Triethyl-
amin werden 10 Stunden auf 80°C erwärmt. Man kühlt auf Raumtemperatur
ab und gibt direkt auf eine Kieselgelsäule zur chromatographischen Aufrei-
nung (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1).
10 Ausbeute: 42,22 g (36 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,97	H 1,94	N 4,14	F 47,75	S 4,74
gef.:	C 31,83	H 2,11	N 4,03	F 47,63	S 4,63

15

b) Perfluoroctylsulfonsäure-N-[(2-amino)-ethyl]-amid

30 g (44,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a werden in 300 ml
20 Methanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man
hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab
und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 24,05 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

25

Elementaranalyse:

ber.:	C 22,15	H 1,30	N 5,17	F 59,57
gef.:	C 22,04	H 1,41	N 5,05	F 59,62

30

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(2-per-
fluoroctylsulfonylamino)-ethyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gado-
liniumkomplex

35

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbo-
amoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g

(31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und röhrt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum 5 Filtrat gibt man 8,61 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und röhrt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).
10 Ausbeute: 15,76 g (86 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
15 ber.: C 30,19 H 3,06 N 8,50 F 27,99 Gd 13,63 S 2,78
gef.: C 30,03 H 3,18 N 8,41 F 27,81 Gd 13,50 S 2,61

Beispiel 11

20 a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-benzyloxy-carboxylamino-ethyl]-amid
25 Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 13,84 g (60 mmol) 1-Benzylloxycarbonylamin-2-aminoethan, Hydrochlorid und 12,14 g (120 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml 30 Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %-ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1)
35 chromatographiert.
Ausbeute: 33,30 g (83 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 37,84 H 2,74 N 4,01 F 46,25
gef.: C 37,67 H 2,89 N 3,88 F 46,11

5

- b) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-[(2-amino)-ethyl]-amid

10 30 g (42,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a werden in 500 ml Methanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 24,24 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

15 Elementaranalyse:

ber.: C 29,80 H 2,32 N 4,96 F 57,24
gef.: C 29,67 H 2,41 N 4,88 F 57,15

20 c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[3-aza-6-oxa-4-oxo-(C₉-C₁₆-heptadecafluor)-hexadecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan- Gadoliniumkomplex

25 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und röhrt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,96 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und röhrt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

30 Ausbeute: 15,31 g (82 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6.3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,71	H 3,51	N 8,34	F 27,46	Gd 13,37
5 gef.:	C 33,61	H 3,63	N 8,17	F 27,31	Gd 13,20

Beispiel 12

- 10 a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure-N-[(2-hydroxy)-ethyl]-amid

Zu 24,25 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecan-säure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalychlorid und
15 röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 3,66 g (60 mmol) Ethanolamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5
20 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 24,86 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

25 Elementaranalyse:

ber.:	C 30,98	H 2,60	N 3,01	F 53,09
gef.:	C 30,71	H 2,81	N 2,87	F 52,82

- 30 b) N-(2-Hydroxyethyl)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorunde-cyl)-amin

35 24 g (51,59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetra-

hydrofuran) zugegeben. Man kocht 12 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 20,95 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,94	H 3,13	N 3,10	F 54,73
gef.:	C 31,71	H 3,31	N 3,01	F 54,58

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(2-hydroxy)-ethyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H—3oxa)-perfluorundecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühl auf 15 °C ab und gibt 8,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 14,01 g (83 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,03	H 3,98	N 7,91	F 23,24	Gd 14,79
gef.:	C 34,85	H 4,19	N 7,75	F 23,05	Gd 14,58

Beispiel 13

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure-N-(3,6,9,12-tetraoxa-tridecyl)-amid

5

Zu 24,25 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalychlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 12,44 g (60 mmol) 3,6,9,12-Tetraoxa-tridecylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert. Ausbeute: 31,61 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

10

15

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,33	H 4,29	N 2,29	F 40,40
gef.:	C 37,15	H 4,41	N 2,12	F 40,18

- b) N-(3,6,9,12-Tetraoxatridecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecyl)-amin

31 g (50,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 32 ml 10 M Boranidmethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rück-

stand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 28,17 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,20	H 4,72	N 2,34	F 41,34
gef.:	C 38,05	H 4,83	N 2,40	F 41,50

10 c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-
[(3,6,9,12-tetraoxa)-tridecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-per-
fluoroundecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

15 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbo-
amoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g
(31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid
gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,49 g (15,88 mmol) der Titelverbin-
dung aus Beispiel 13b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30
mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stun-
20 den bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung
aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raum-
temperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer
Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel
RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

25 Ausbeute: 16,13 g (84 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,75	H 4,67	N 6,95	F 20,43	Gd 13,01
gef.:	C 37,91	H 4,81	N 6,83	F 20,60	Gd 13,15

Beispiel 14

- a) 2-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amino-essig-säure-t.butylester

Zu 32,0 g (58,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 24,89 g (180 mmol) Kaliumcarbonat in 300 ml Acetonitril tropft man bei 50 °C 6,523 g (40 mmol) Bromessigsäure-t.butylester zu und röhrt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Man gibt 300 ml Dichlormethan zu, filtriert von den ausgefallenen Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 28,11 g (57 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,80	H 3,24	N 2,25	F 51,98
gef.:	C 34,98	H 3,31	N 2,20	F 52,16

- b) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(t.butyloxycarbonylmethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,87 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,64 g (85 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,04	H 3,92	N 6,82	F 26,19	Gd 12,72
gef.:	C 35,92	H 3,83	N 6,91	F 26,29	Gd 12,84

5

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(carboxymethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 10 g (8,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Ausbeute: 10,48 g (91 % d. Th.)

15 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,06	H 3,28	N 7,01	F 26,94	Gd 13,12	Na 1,92
gef.:	C 33,19	H 3,40	N 7,20	F 27,14	Gd 13,25	Na 2,00

Beispiel 15

25

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-amid

Zu 32 g (56,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a gibt man 2,96 g (74 mmol) Natriumhydrid (aus 60 % Natriumhydrid in Parafinöl) in 300 ml Tetrahydrofuran und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Man tropft 7,67 g (74 mmol) Bromessigsäure-t.butylester, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, zu und röhrt 5 Stunden bei 50 °C. Man gibt 50 ml Methanol zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan(/2-Propanol= 20:1)).

Ausbeute: 23.46 g (61 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 35,36 H 3,26 N 2,06 F 47,54

gef.: C 35,52 H 3,40 N 2,17 F 47,40

- b) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-N-[4-t.butyloxycarbonyl-3-oxa]-butyl]-amin

10 35,0 g (51,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Boranidimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

15 Ausbeute: 31,88 g (93 % d. Th.)

20 25 Elementaranalyse:

ber.: C 36,10 H 3,64 N 2,11 F 48,54

gef.: C 35,90 H 3,75 N 2,20 F 48,71

- 30 c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(4-t.butyloxycarbonyl-3-oxa)-butyl]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan. Gadoliniumkomplex

35 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid

gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 10,57 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,63 g (82 % d. Th.)

10

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,68	H 4,10	N 6,58	F 25,29	Gd 12,31
gef.:	C 36,81	H 4,20	N 6,41	F 25,40	Gd 12,19

15

- d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(4-carboxy-3-oxa)-butyl]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
- 20 12 g (9,40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15c werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriertrocknet.
- 25 Ausbeute: 11,41 g (92 % d. Th.)
- 30 Wassergehalt: 5,8 %

35

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,82	H 3,49	N 6,76	F 25,98	Gd 12,65	Na 1,85
gef.:	C 33,95	H 3,60	N 6,88	F 26,15	Gd 12,49	Na 1,93

Beispiel 16

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2H, 2H, 4H, 4H, 5H,
5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure
in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt
12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne einge-
dampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu
einer Lösung aus 32,62 g (60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b
und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft.
Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur.
Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch.
Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet
und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel
(Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.
Ausbeute: 52,87 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,50	H 1,49	N 1,38	F 63,87
gef.:	C 28,65	H 1,61	N 1,50	F 64,01

- b) N-Bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

52 g (51,42 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a werden in 500 ml
Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Börandimethylsulfid (in Tetrahydro-
furan)-zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C
abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum
zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml
Ethanol/70 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei
40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rück-
stand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je
400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesium-
sulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand

an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 47,18 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse:

ber.: C 28,90 H 1,72 N 1,40 F 64,77

gef.: C 30,03 H 1,81 N 1,55 F 65,00

- 10 c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Gadoliniumkomplex

15 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 15,84 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 20 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

25 Ausbeute: 20,95 g (82 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 32,10 H 2,82 N 5,22 F 40,14 Gd 9,77

30 gef.: C 29,87 H 2,91 N 5,09 F 40,28 Gd 9,98

Beispiel 17

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

Zu 32 g (52,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a gibt man 2,80 g (70 mmol) Natriumhydrid (aus 60 % Natriumhydrid in Parafinöl) in 300 ml Tetrahydrofuran und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Man tropft 9,68 g (70 mmol) Bromessigsäure-t.butylester gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran zu und röhrt 5 Stunden bei 50 °C. Man gibt 50 ml Methanol zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan(/2-Propanol= 20:1)).
Ausbeute: 19,31 g (59 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,76	H 2,91	N 2,25	F 51,82
gef.:	C 32,98	H 2,99	N 2,36	F 51,98

- b) N-(3,6-Dioxa-heptyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

32 g (51,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Boranimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 28,47 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,51	H 3,31	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 33,63	H 3,41	N 2,21	F 52,87

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(3,6-dioxa)-heptyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

5 10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,68 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,09 g (83 % d. Th.)

20 Elementaranalyse:

ber.:	C 35,41	H 3,96	N 6,88	F 26,45	Gd 12,88
gef.:	C 35,57	H 4,11	N 6,72	F 26,58	Gd 12,97

25 **Beispiel 18**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(hexyl)-amid

30 Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,07 g (60 mmol) nHexylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische

Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 30,95 g (89 % d. Th.)

5

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,72	H 3,33	N 2,31	F 53,35
gef.:	C 35,60	H 3,45	N 2,43	F 53,63

10

- b) N-(Hexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

31 g (51,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandidimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

25

Ausbeute: 28,16 g (93 % d. Th.)

30

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,56	H 3,75	N 2,37	F 54,62
gef.:	C 36,40	H 3,82	N 2,27	F 54,81

25

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(hexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

35

10 g (15.88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g

(31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 10,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 5 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus 10 Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,29 g (84 % d. Th.)

Elementaranalyse:
ber.: C 36,94 H 4,19 N 6,99 F 26,85 Gd 13,07
15 gef.: C 37,18 H 4,31 N 7,18 F 26,67 Gd 13,19

Beispiel 19

- 20 a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-[(10-t.butyloxycarbonyl)-decyl]-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortidecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 25 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 15,45 g (60 mmol) 11-Amino-undecansäure-t.butylester und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. 30 Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 42,04 g (92 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,58	H 4,76	N 1,84	F 42,41
gef.:	C 42,74	H 4,90	N 1,73	F 42,61

5

- b) N-(10-t-Butyloxycarbonyl-decyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

39 g (51,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Boranidimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/70 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 350 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol=20:1).

Ausbeute: 34,84 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,38	H 5,12	N 1,87	F 43,20
gef.:	C 43,22	H 5,23	N 1,96	F 43,33

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(10-t-butyloxycarbonyl)-decyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühl auf 15 °C ab und gibt 11,87 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann

7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird
12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine
Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei
Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in
einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an
5 Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus
Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 17,92 g (83 % d. Th.)

10 Elementaranalyse:
ber.: C 40,65 H 4,89 N 6,18 F 23,76 Gd 11,57
gef.: C 40,81 H 4,99 N 6,32 F 23,94 Gd 11,73

15 d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(10-
carboxy)-decyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecy]-
amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex, Natriumsalz

20 12 g (8,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19c werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriertrocknet.
25 Ausbeute: 12,48 g (92 % d. Th.)
Wassergehalt: 6,2 %

30 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 38,07 H 4,34 N 6,34 F 24,37 Gd 11,87 Na 1,73
gef.: C 37,89 H 4,44 N 6,22 F 24,51 Gd 12,01 Na 1,80

Beispiel 20

- a) 15-Benzyl-3,6,9,12,15-Pentaoxa-hexadecylsäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H,
5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 19,67 g (57,45 mmol) 15-Benzyl-3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecylsäure in
250 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und röhrt 12
Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne einge-
dampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu
10 einer Lösung aus 32,62 g (60 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-
perfluor-tridecylamin, Hydrochlorid und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin,
gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man röhrt 3 Stunden bei 0°C,
anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu.
15 Salzsäure zu und röhrt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird
abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne
eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel:
Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 44,91 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

20

Elementaranalyse:

ber.:	C 41,89	H 4,12	N 1,68	F 38,84
gef.:	C 42,02	H 4,25	N 1,83	F 39,07

25

- b) N-15-Benzyl-3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H,
5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl)-amin

30 43 g (51,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a werden in 400 ml
Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Boranidimethylsulfid (in Tetra-
hydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf
0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Va-
kuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus
400 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stun-
35 den bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den
Rückstand in 350 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit
je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesi-

umsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 39,32 g (93 % d. Th.)

5

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,60	H 4,12	N 1,68	F 38,84
gef.:	C 42,45	H 4,23	N 1,57	F 38,99

10

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)- tridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

15

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 12,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b zu. Man röhrt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

20

Ausbeute: 18,84 g (83 % d. Th.)

25

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,34	H 4,51	N 5,88	F 22,60	Gd 11,00
gef.:	C 40,50	H 4,62	N 5,76	F 22,73	Gd 11,16

30

- d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(14-hydroxy-3,6,9,12-tetraoxa)-tetradecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

5

12 g (8,40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c werden in 150 ml Methanol gelöst und 1,0 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

10

Ausbeute: 10,13 g (95 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,80	H 4,61	N 1,10	F 25,45	Gd 12,39
gef.:	C 38,87	H 4,73	N 1,20	F 25,58	Gd 12,50

15

Beispiel 21

In vivo Vergleich der Verbindungen aus den Beispielen 4c und 5e mit Dy -
20 DTPA

Als Versuchstiere dienen drei 350 g schwere, männliche (Schering-SPF-) Ratten. Je Tier werden 0.33-0.37 ml (jeweils 100 mmol/L) der folgenden Kontrastmittel-Lösung intravenös appliziert: Gemisch aus je 1 Teil einer perfluoralkylhaltigen Verbindung und dem Dysprosium-Komplex der (Dy-DTPA). Die applizierte Dosis beträgt jeweils 100 µmol Gd bzw. Dy/kg KG. Über einen Katheter in der Arteria carotis communis werden Blutproben zu folgenden Zeitpunkten entnommen: 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min p.i.. In den gewonnenen Blutproben werden jeweils parallel die Konzentrationen an Gadolinium (Gd) und Dysprosium (Dy) mittels Atomemissionsspektrometrie (ICP-AES) gemessen. Der im Blutraum verbliebene Anteil der injizierten Verbindungen (Gd-haltige perfluoralkylhaltige Verbindung und Dy-haltige Vergleichssubstanz) kann durch die unterschiedliche Markierung im gleichen Tier verglichen werden. Aus den Blutkonzentrationen kann mittels spezieller Software (Topfit-Programm) die α- und β-Halbwertzeit, das Verteilungsvolumen sowie die total Clearance errechnet werden. Damit liefern diese Daten Angaben über den Verbleib der Verbin-

dungen im Intravasalraum, die Verteilungsverhältnisse im Organismus und die Eliminierung.

Ergebnisse: Zu allen Untersuchungszeitpunkten werden deutlich höhere Blutkonzentrationen der perfluoralkylhaltigen Verbindungen (Substanzen aus Beispiel 4c bzw. 5e) verglichen mit dem extrazellulären Kontrastmittel (Dy-DTPA) erhalten. Siehe dazu Figur 1 und 2:

Figur 1, Abb. 1 zeigt den Blutspiegel (in % der Dosis) von Gd (perfluoralkylhaltige Verbindung aus Beispiel 5e) und Dy (Dy-DTPA) nach intravenöser Applikation von jeweils 100 µmol/kg KG in Ratten (n=3)

In Tabelle 1 sind pharmakokinetischen Parameter (Plasma) von der Verbindung aus Beispiel 5e) und Dy-DTPA nach intravenöser Applikation von jeweils 100 µmol/kg KG in Ratten (n=3) angegeben:

		5 e	Dy-DTPA
$\alpha-t_{1/2}$	min	3.77 ± 0.75	2.19 ± 0.59
$\beta-t_{1/2}$	min	102.29 ± 24.48	62.59 ± 37.47
Vd ss	L/kg	0.16 ± 0.03	0.29 ± 0.09
Total Clearance	ml/min*kg	1.22 ± 0.05	4.24 ± 1.52

Tab. 1:

Figur 2, Abb. 2 zeigt den Blutspiegel (in % der Dosis) von Gd (perfluoralkylhaltige Verbindung aus Beispiel 4c) und Dy (Dy-DTPA) nach intravenöser Applikation von jeweils 100 µmol/kg KG in Ratten (n=3)

		4 c	Dy-DTPA
$\alpha-t_{1/2}$	min	1.01 ± 0.32	0.89 ± 0.32
$\beta-t_{1/2}$	min	79.68 ± 12.26	21.37 ± 2.18
Vd ss	L/kg	0.12 ± 0.00	0.15 ± 0.03
Total Clearance	ml/min*kg	1.14 ± 0.19	5.77 ± 1.08

Tab. 2

In Tabelle 2 sind die pharmakokinetischen Parameter (Plasma) von Verbindung 4c) und Dy-DTPA nach intravenöser Applikation von jeweils 100 µmol/kg KG in Ratten (n=3) angegeben.

Die deutlich höheren Blutkonzentrationen der perfluoralkylhaltigen Verbindungen (Substanzen aus den Beispielen 4c bzw. 5e) weisen auf ein deutlich kleineres Verteilungsvolumen verglichen zum Dy-DTPA hin (siehe auch Vd ss in Tab. 1 und 2), d.h. diese perfluoralkylhaltigen Verbindungen verteilen sich nicht wie Dy-DTPA im Intravasalraum (Gefäße) und im Extrazellularraum, sondern größtenteils nur im Intravasalraum (besonders zu frühen Zeitpunkten). Im weiteren Verlauf fällt der Blutspiegel der perfluoralkylhaltigen Verbindungen jedoch ab und die Eliminations- oder β -Halbwertzeiten sind deutlich kürzer als bei anderen blood-pool-agents. Die totale Blut-Clearance der perfluoralkylhaltigen Verbindungen ist nur geringfügig kleiner verglichen zu Dy-DTPA, was auf eine vergleichbar gute Nierenelimination schließen lässt.

Die in Beispiel 21 beschriebenen perfluoralkylhaltigen Verbindungen zeigen effiziente Elimination aus dem Blut (über die Nieren), aber ein deutlich kleineres Verteilungsvolumen als es ein extrazelluläres Kontrastmittel wie Dy - DTPA zeigt.

20 Beispiel 22

Lymphknotenanreicherung am Meerschweinchen

Verschiedene perfluoralkylhaltige Gadolinium-Komplexe wurden 30 und 90 min nach subkutaner Gabe (10 μmol Gesamtgadolinium/kg KG, Hinterpfote s.c.) an stimulierten Meerschweinchen (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanzen) hinsichtlich ihrer Lymphknotenanreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen (popliteal, inguinal, iliakal) untersucht. Hierbei wurden die nachfolgend aufgelisteten Ergebnisse (Ermittlung der Gadolinium-Konzentration mittels ICP-AES) erhalten:

Substanz	Zeitpunkt der Lymph- knoten- entnahme	Gadolinium- Gehalt in drei aufeinander-folgenden Lymphknotenstationen [$\mu\text{mol/l}$] [% Dosis/g Gewebe]

Beispiel		Popliteal	Inguinal	Iliakal
7	30 min	452 µmol/l 13,1 %	181 µmol/l 5,2 %	228 µmol/l 6,6 %
6b	30 min	442 µmol/l 12,6 %	339 µmol/l 9,6 %	322 µmol/l 9,1 %
5e	30 min	581 µmol/l 16,9 %	166 µmol/l 4,8 %	111 µmol/l 3,2 %
3c	90 min	346 µmol/l 10,1 %	184 µmol/l 5,4 %	171 µmol/l 5,0 %

Beispiel 23

5

Lymphknotendarstellung (MRT) nach interstitieller Gabe des Kontrastmittels

Die Figuren 3 und 4 zeigen MR-Aufnahmen von poplitealen, inguinalen und iliakalen Lymphknoten sowohl vor (Abb. 3: Präkontrast), als auch 15 bzw.
 10 30 min nach (Abb. 4) subkutaner Applikation (Meerschweinchen, Hinterpfote,
 Zwischenzehenraum) von Substanz aus Beispiel 5e (Fig. 3: Abb. 3 und Abb. 4)
 bzw. aus Beispiel 3c (Fig. 4: Abb. 5 und Abb. 6) (jeweils 10 µmol Gd/kg KG).
 Die T₁-gewichteten, Gradientenecho-Aufnahmen (TR 10 ms, flash outphase,
 TE 5 ms, α 40°) verdeutlichen den starken Signalanstieg in den verschiedenen
 15 Lymphknoten der injizierten (Pfeil) im Vergleich zur nicht-injizierten Körperseite,
 bzw. zum Präkontrast-Bild.

Beispiel 24

20

Retention des kontrastgebenden Metalls am Injektionsort

Nach s.c. Gabe von 10 µmol Gesamtgadolinium/kg KG in die Meerschweinchenschenpfote wurde die Retention des Metalls am Injektionsort zu verschiedenen
 25 Zeitpunkten untersucht.

Substanz Beispiel	Gadolinium-Gehalt an der Injektionsstelle (Pfote) [% Dosis]		
	30 min p.i.	90 min p.i.	7 d p.i.
7	54.2 %	36.8 %	1.3 %
6b	66.4 %	26.1 %	0.6 %
5e	8.5 %	9.4 %	-
3c	6.5 %	4.9 %	1.7 %

Beispiel 255 Organverteilung des Kontrastmittels nach s.c. Gabe

Nach subkutaner Gabe von 10 µmol Gesamtgadolinium/kg KG in die Hinterpfote von stimulierten Meerschweinchen (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanzen) wurde 7 Tage nach Applikation die Retention des Metalls in der Leber sowie in Nieren und Milz untersucht.

Substanz Beispiel	Gadolinium- Gehalt in verschiedenen Organen [% Dosis]		
	Leber	Nieren	Milz
7	6.2 %	0.2 %	0.0 %
6b	1.5 %	0.1 %	0.0 %
3c	1.3 %	0.1 %	0.0 %

Beispiel 26Relaxivity erfundungsgemäßer Verbindungen

5

Substanz Beispiel	R1 [L/mmol·sec] bei 0.47 T und 37° C	
	Wasser	Plasma
7	18,1	21,0
6b	11,6	13,3
5e	12,4	30,3
3c	14,0	21,0
1c	13,8	25,7
2c	11,8	19,6
4c	14,4	21,9
10c	21,6	27,8

Beispiel 27

10

Verträglichkeit erfundungsgemäßer Verbindungen

15

Substanz Beispiel	LD 50 [mmol Gd / kg KW]
2c	3
3c	8
4c	0,3
5e	15

20

Patentansprüche

1. Metallkomplexe der allgemeinen Formel I,

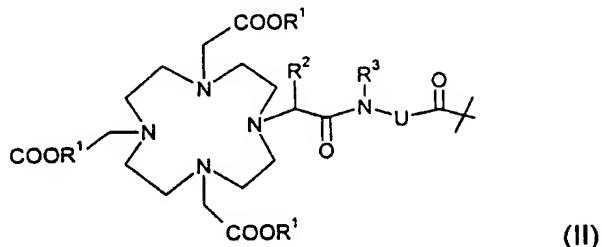
5



worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel

10 II

wobei R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der
15 Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83,

R² und R³

für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₇-Alkylgruppe, eine
Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH₂OH oder -CH₂-OCH₃,U für den Rest L, wobei aber L und U unabhängig voneinander
gleich oder verschieden sein können,

20

steht,

bedeutet,

A ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-Alkyl-
gruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome,
und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2
COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 -
OR⁴-Gruppen, mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder ei-
nes C₁-C₇-Alkylrestes, oder -L-R^F bedeutet,

25

L eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-Alkylengruppe, die gege-
benenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NH-CO-
Gruppen, 1-5 -CO-NH- Gruppen, durch eine gegebenenfalls durch eine
COOH-Gruppe substituierte Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome,
30 1-2 -N(B¹)-SO₂- Gruppen, und/oder 1-2 -SO₂-N(B¹)- Gruppen mit B¹ in der

- Bedeutung von A, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest R^f, bedeutet und R^f einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel C_nF_{2n}X, wobei 4 ≤ n ≤ 20 ist und X für ein endständiges Fluoratom, Chloratom, Iodatom oder ein Wasserstoffatom steht, bedeutet, und gegebenenfalls vorhandene Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können.
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Metallionenäquivalent R¹ ein Element der Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 oder 57 – 83 ist.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Metallionenäquivalent R¹ ein Element der Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37 - 39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77 ist.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeuten.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A Wasserstoff, einen C₁-C₁₅-Alkylrest, die Reste C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)-C₂H₄-OCH₃, C₂H₄OH, C₃H₆OH, C₄H₈OH, C₅H₁₀OH, C₆H₁₂OH, C₇H₁₄OH, CH(OH)CH₂OH, CH(OH)CH(OH)CH₂OH, CH₂[CH(OH)]_uCH₂OH, CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH, C₂H₄CH(OH)CH₂OH, (CH₂)_sCOOH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_t-CH₂COOH oder C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_t-C₂H₄-C_nF_{2n}X bedeutet,

wobei

- s für die ganzen Zahlen 1 bis 15,
- t für die ganzen Zahlen 0 bis 13,
- u für die ganzen Zahlen 1 bis 10,
- 5 n für die ganzen Zahlen 4 bis 20 steht, und
- X für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A Wasser-

- 10 stoff, C₁-C₁₀-Alkyl,
C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OCH₃,
- 15 C₂H₄OH, C₃H₆OH,
CH₂[CH(OH)]_yCH₂OH,
15 CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH,
(CH₂)_wCOOH,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-CH₂COOH,
C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-C_pF_{2p}X

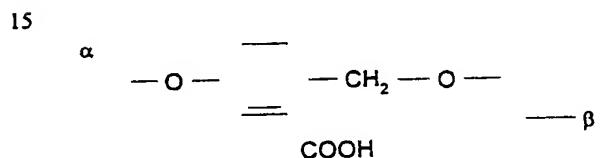
wobei

- 20 x für die ganzen Zahlen 0 bis 5,
y für die ganzen Zahlen 1 bis 6,
w für die ganzen Zahlen 1 bis 10,
p für die ganzen Zahlen 4 bis 15 und
X für ein Fluoratom steht, sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

25 7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß L

- α -(CH₂)_k- β
- α -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)- γ - β
- α -CH₂-(O-CH₂-CH₂)- γ - β ,
- 30 α -CH₂-NH-CO- β
- α -CH₂-CH₂-NH-SO₂- β
- α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(CH₂COOH)-SO₂- β
- α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₂H₅)-SO₂- β
- α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₁₀H₂₁)-SO₂- β
- 35 α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₆H₁₃)-SO₂- β
- α -CH₂-NH-CO-(CH₂)₁₀-N(C₂H₅)-SO₂- β
- α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(-CH₂-C₆H₅)-SO₂- β
- α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(-CH₂-CH₂-OH)SO₂- β

- $\alpha\text{-CH}_2\text{-NHCO-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_5\text{(CH}_2\text{)}_3\text{NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
5 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ wobei die Phenylengruppe 1,4 oder 1,3 verknüpft ist
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(CH}_2\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{F}_{13})_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CON-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)SO}_2\text{C}_8\text{F}_{17}\beta$
10 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH(OC}_{10}\text{H}_{21}\text{)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-(CH}_2\text{NHCO)}_4\text{-CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-(CH}_2\text{NHCO)}_3\text{-CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-OCH}_2\text{C(CH}_2\text{OH)}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$



- $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N(C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NHCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
 20 $\alpha\text{-NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{COOH)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(C}_{10}\text{H}_{21}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 25 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(C}_6\text{H}_{13}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH)SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-NH-CO-CH}_2\text{-}\beta$
 30 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-N(C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-N(C}_{10}\text{H}_{21}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 35 $\alpha\text{-N(C}_6\text{H}_{13}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
 $\alpha\text{-N(C}_2\text{H}_4\text{OH)-SO}_2\text{-}\beta$

α -N(CH₂COOH)-SO₂- β

α -N(CH₂C₆H₅)-SO₂- β

α -N-[CH(CH₂OH)₂]-SO₂- β

α -N-[CH(CH₂OH)CH(OH)(CH₂OH)]-SO₂- β bedeutet,

5 wobei

k für die ganzen Zahlen 1 bis 15 und

r für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß L

10 α -CH₂-O-CH₂CH₂- β ,

α -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)-_y- β ,

α -CH₂-(O-CH₂-CH₂)-_y- β ,

α -CH₂-CH₂-NH-SO₂- β ,

α -CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂- β ,

15 α -CH₂-CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂- β ,

α -CH₂-(CH₂-CH₂-O)_y-(CH₂)₃NHCO-CH₂-O-CH₂CH₂- β ,

α -CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂- β ,

α -CH₂CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂- β ,

α -CH₂-O-CH₂-CH(OC₁₀H₂₁)-CH₂-O-CH₂CH₂- β ,

20 α -CH₂-O-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β oder

α -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β bedeutet,

wobei

y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^F einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel C_pF_{2p}X bedeutet, wobei 4 kleiner gleich p kleiner gleich 15 ist, und X für ein endständiges Fluoratom steht.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 2 zur Herstellung eines Kontrastmittels zur Anwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Kontrastmittels zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie.

12. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Kontrastmittels zur Anwendung in der indirekten Lymphographie.

13. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von lymphspezifischen Kontrastmittelzubereitungen zur Diagnose von Veränderungen des Lymphsystems.

14. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Kontrastmittels zur Anwendung in der i.v. Lymphographie.

15. Pharmazeutische Mittel, enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

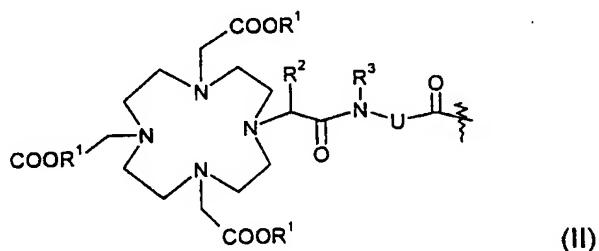
5

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



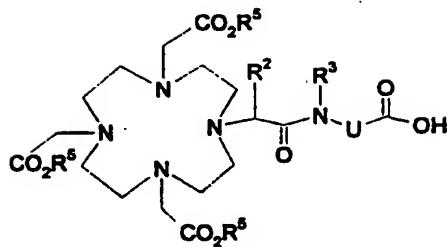
10 mit

K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel II



15 worin die Reste R², R³, und U die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R¹ für Wasserstoff oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 steht,

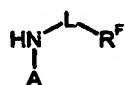
20 und L, R^F und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel IIIb



(IIIb)

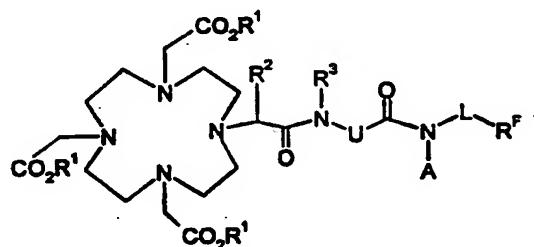
worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,
in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel IV,

5



(IV)

worin A, L und R^F die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einer
Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung
gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einer Verbindung der
allgemeinen Formel Ia



(Ia)

15

worin die Reste R^2 , R^3 , U, L, R^F und A die oben angegebenen Bedeutun-
gen haben und R^1 für ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-
29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 steht,

umgesetzt wird oder, wenn R^6 die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach
Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter
Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der
Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt wird,
und anschließend falls gewünscht gegebenenfalls vorhandene acide

Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert werden.

Fig. 1

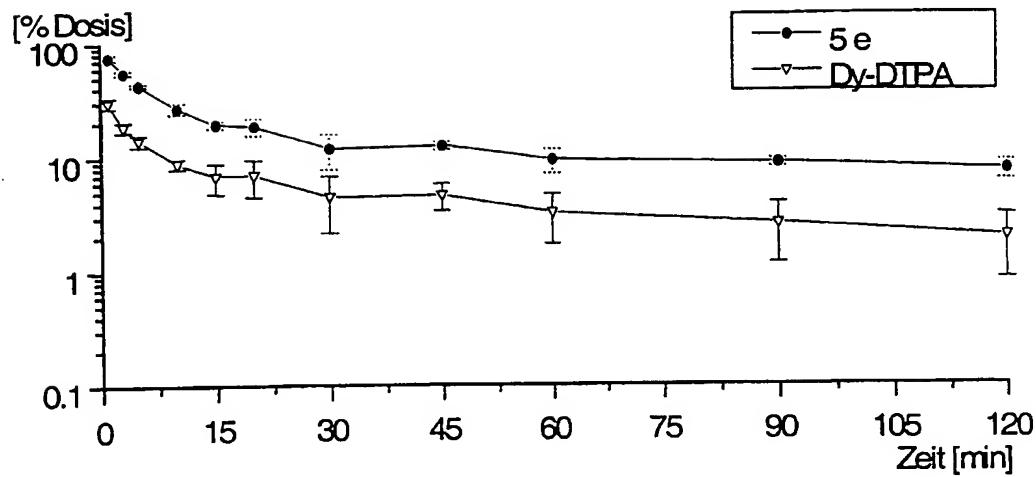


Abb. 1

Fig. 2

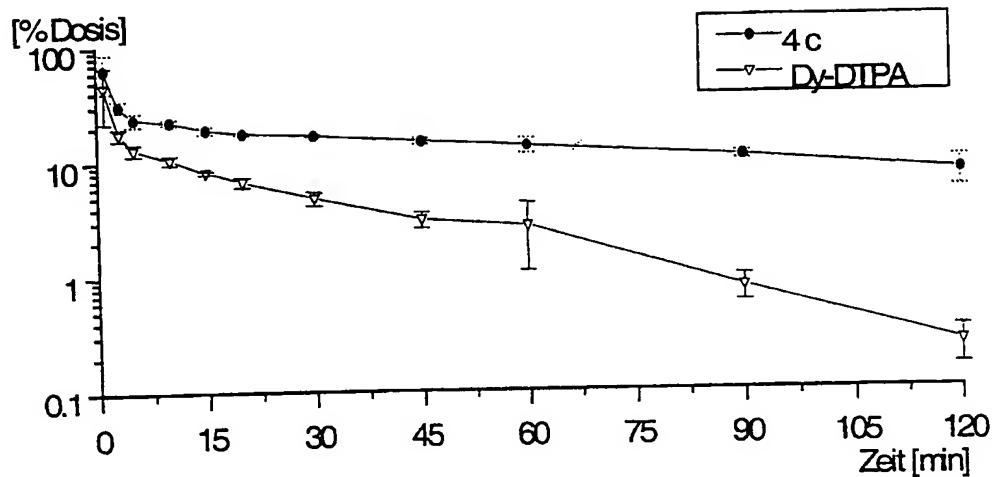


Abb. 2

Fig. 3

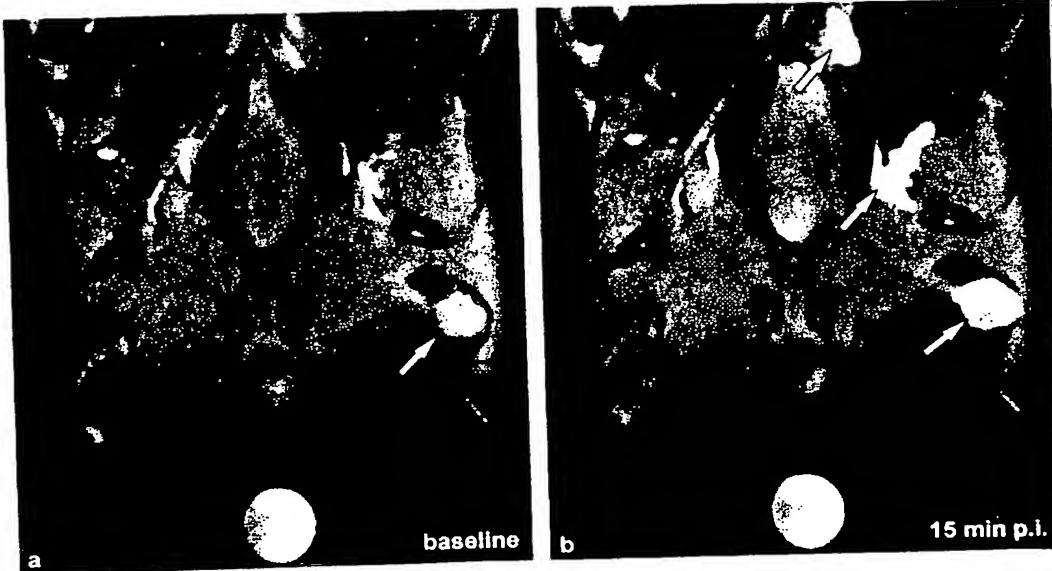


Abb. 3

Abb. 4

BEST AVAILABLE COPY

Fig. 4

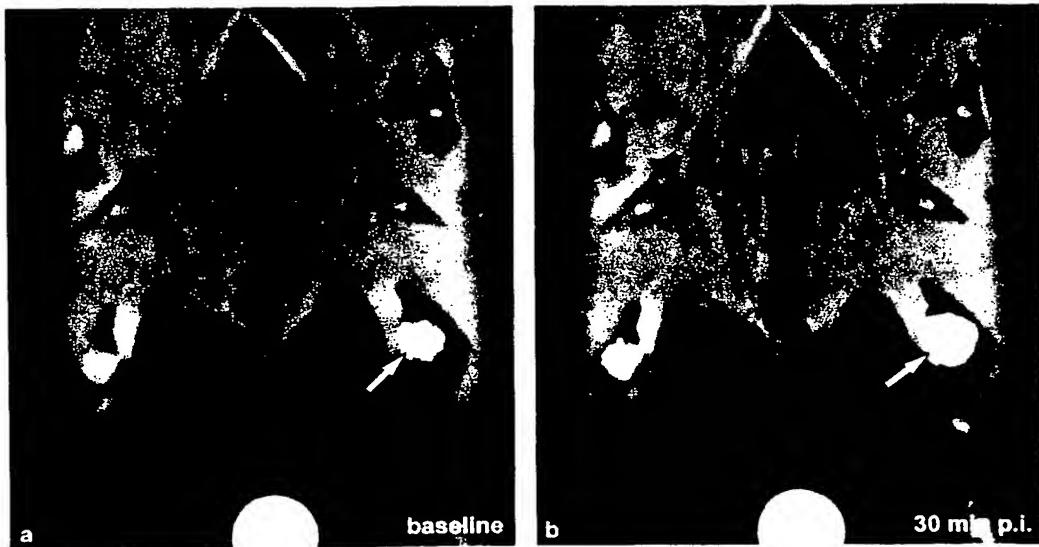


Abb. 5

Abb. 6

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/02285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D257/02 A61K49/00 A61K31/555 A61P39/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28 August 1997 (1997-08-28) claims ---	1-16
Y	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24 July 1997 (1997-07-24) cited in the application claims ---	1-16
Y	DE 43 17 588 A (SCHERING AG) 1 December 1994 (1994-12-01) cited in the application claims -----	1-16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 June 2000

30/06/2000

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02285

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19608278 A	28-08-1997	AU	1769297 A	10-09-1997
		CA	2247253 A	28-08-1997
		WO	9730969 A	28-08-1997
		EP	0882010 A	09-12-1998
		NO	983875 A	22-10-1998
DE 19603033 A	24-07-1997	AU	716788 B	09-03-2000
		AU	1597797 A	11-08-1997
		BG	102632 A	30-06-1999
		BR	9707053 A	20-07-1999
		CA	2243316 A	24-07-1997
		CN	1209754 A	03-03-1999
		CZ	9802263 A	11-11-1998
		WO	9726017 A	24-07-1997
		EP	0874645 A	04-11-1998
		HU	9901295 A	28-07-1999
		NO	983287 A	21-09-1998
		PL	327931 A	04-01-1999
		SK	99098 A	02-12-1998
DE 4317588 A	01-12-1994	AT	159522 T	15-11-1997
		CA	2163643 A	08-12-1994
		DE	59404438 D	27-11-1997
		WO	9427978 A	08-12-1994
		EP	0700393 A	13-03-1996
		ES	2110753 T	16-02-1998
		GR	3025610 T	31-03-1998
		JP	8511248 T	26-11-1996
		NO	954736 A	23-11-1995
		US	5690909 A	25-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/02285

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D257/02 A61K49/00 A61K31/555 A61P39/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28. August 1997 (1997-08-28) Ansprüche	1-16
Y	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24. Juli 1997 (1997-07-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-16
Y	DE 43 17 588 A (SCHERING AG) 1. Dezember 1994 (1994-12-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-16

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

22. Juni 2000

30/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02285

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19608278 A	28-08-1997	AU 1769297 A CA 2247253 A WO 9730969 A EP 0882010 A NO 983875 A	10-09-1997 28-08-1997 28-08-1997 09-12-1998 22-10-1998
DE 19603033 A	24-07-1997	AU 716788 B AU 1597797 A BG 102632 A BR 9707053 A CA 2243316 A CN 1209754 A CZ 9802263 A WO 9726017 A EP 0874645 A HU 9901295 A NO 983287 A PL 327931 A SK 99098 A	09-03-2000 11-08-1997 30-06-1999 20-07-1999 24-07-1997 03-03-1999 11-11-1998 24-07-1997 04-11-1998 28-07-1999 21-09-1998 04-01-1999 02-12-1998
DE 4317588 A	01-12-1994	AT 159522 T CA 2163643 A DE 59404438 D WO 9427978 A EP 0700393 A ES 2110753 T GR 3025610 T JP 8511248 T NO 954736 A US 5690909 A	15-11-1997 08-12-1994 27-11-1997 08-12-1994 13-03-1996 16-02-1998 31-03-1998 26-11-1996 23-11-1995 25-11-1997